

氏 名	川口 民郎
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第 669 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位授与年月日	平成 2 5 年 3 月 7 日
学位論文題目	Prognostic Implications of Progressive Cardiac Conduction Disease (進行性心臓伝導障害の生命予後評価)
審査委員	主査 教授 三浦 克之 副査 教授 松浦 博 副査 教授 村上 節

論文内容要旨

*整理番号	874	(ふりがな) 氏名	筑古 良郎
学位論文題目	Prognostic Implications of Progressive Cardiac Conduction Disease (進行性心臓伝導障害の生命予後評価)		
<p>【目的】</p> <p>進行性心臓伝導障害は上室及び心室で進行性に心臓伝導が障害され、経時的に PR 間隔や QRS 時間が延長することを特徴としている。古典的には進行性心臓伝導障害は Lev や Lenègre が、脚ブロック、房室ブロック等の心臓内興奮伝導障害が進行性に出現した症例の剖検例において、心臓刺激伝導系に特異的に認められる線維性組織の置換と特殊心筋細胞が著しく減少ないし消失した病態を報告したことより始まっている。また洞不全症候群や房室ブロック、脚ブロックの家族内発症が報告されており、このような遺伝性心臓伝導障害症例で幾つかの遺伝子変異が発見されている。これらの疾患は、失神や突然死、人工ペースメーカーの植え込み等の臨床的特徴がみられるが、その有病率は稀である。</p> <p>一方、心不全症例において QRS 時間の延長と死亡率増加・低左室機能との関係や、PR 間隔延長と有害事象との関連が報告されている。また QRS 時間延長症例において心臓再同期療法 (CRT) で QRS 間隔を短縮することで生存率改善が報告されている。これらの所見は、虚血性・非虚血性心筋症を含む種々の心臓障害の予後規定に進行性心臓伝導障害が重要な役割を果たしていることを示唆している。</p> <p>しかし、経時的に PR 間隔や QRS 時間が延長する症例の報告は少なく、進行性の上室性及び心室性伝導障害に関する生命予後の評価に関してはまだ十分に明らかではない。したがって本研究は、滋賀医科大学に保存されている 30 万枚以上の 12 誘導心電図を用いて進行性心臓伝導障害の生命予後に及ぼす影響について検討することを目的とした。</p> <p>【方法】</p> <p>滋賀医科大学附属病院で 28 年間にわたり記録、保存された約 36 万枚の 12 誘導心電図データベース(男性 59,243 人[200,342 枚], 女性 55,091 人[159,395 枚], 計 114,334 人[359,737 枚]) からソフトウェア (GE Marquette Systems, MUSE7.1) を用いて、経時的に PR 間隔や QRS 時間が延長している症例の 12 誘導心電図のデジタル解析をおこない、その生命予後についてカルテベースで追跡調査し検討を行った。症例は 2000-2003 年に施行された心電図にて QRS 時間 $\geq 120\text{ms}$ を認めており、かつ複数枚の心電図記録を有しているものを対象とした。心電図は</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

QRS 時間が最も延長している心電図と最も古い心電図の 2 枚の心電図を抽出し解析に利用した。

【結果】

対象症例は 458 人 (男性 341 人、平均年齢 57.9 ± 14.7)。高血圧、虚血性心疾患、心筋症は各々 160 人 (34.9%)、55 人 (12.0%)、14 人 (3.1%)。平均フォローアップ期間は 13.3 ± 6.4 年であった。平均心電図記録間隔は 9.0 ± 5.7 年で、PR 間隔、QRS 時間は各々ベースラインより 13.9 ± 20.2 ms (8.4%)、 24.0 ± 22.5 ms (20.2%) 延長した。QRS 波形の変化としては右脚ブロック、2 枝ブロック (右脚ブロック+左脚前枝ブロック) の割合が有意差をもって増加していた。また左脚ブロックの割合は増加の傾向がみられた。フォローアップ期間中、全死亡、心血管死、心不全入院を各々 59 人 (12.9%)、16 人 (3.5%)、109 人 (23.8%) 認めた。多変量解析で PR 間隔の経時的延長や QRS 時間の経時的延長は心不全入院、心血管死と有意に関連していた (心不全入院; PR 間隔 ≥ 2 ms/年 vs. PR 間隔 < 2 ms/年, ハザード比 2.34; 95%信頼区間 1.36-4.05; $P=0.002$ 、QRS 時間 ≥ 3 ms/年 vs. QRS 時間 < 3 ms/年, ハザード比 2.08; 95%信頼区間 1.25-3.53; $P=0.01$ 、心血管死; PR 間隔 ≥ 4 ms/年 vs. PR 間隔 < 4 ms/年, ハザード比 6.9; 95%信頼区間 1.47-36.96; $P=0.02$ 、QRS 時間 ≥ 5 ms/年 vs. QRS 時間 < 5 ms/年, ハザード比 4.31; 95%信頼区間 1.19-16.5; $P=0.03$)。さらに QRS 時間 ≥ 3 ms/年かつ PR 間隔 ≥ 2 ms/年を有した症例では心不全入院率の増加を認めた (ハザード比 5.97; 95%信頼区間 3.45-10.67; $P < 0.0001$)。

【考察】

今までに PR 間隔や QRS 時間の延長と有害事象との関連は数多く報告されているが経時的な心電図変化に注目した報告は少ない。我々のコホート研究では心電図の経時的変化に注目し、経時的な PR 間隔や QRS 時間の延長が心不全入院や心血管死と有意に関連していることを示した。そのため臨床上観点から心臓伝導障害が進行していかないか定期的かつ長期的に心電図をフォローしていく事が重要と考えられた。

また元来の進行性心臓伝導障害の疾患概念は明らかな基礎心疾患を伴わないにもかかわらず、脚ブロック、房室ブロック等の心臓内伝導障害が進行性に出現する疾患群である。進行性心臓伝導障害の原因として、*SCN5A* をはじめ幾つかの遺伝子変異が報告されてきている。しかし遺伝子変異は刺激伝導系の機能異常を起こした症例に認められているが、伝導障害を有した心筋症症例、すなわち基礎心疾患を有する症例にも遺伝子変異が報告されている。この研究においては元来の疾患概念を拡大し、基礎心疾患を伴うものも含めて検討を行っている。今回の症例において現在幾つか遺伝子検索を実施しているところであり遺伝子変異との関与は今のところ不明であるが、進行性心臓伝導障害と心機能異常に関与する遺伝子検索が今後さらに必要と考える。

【結論】

進行性心臓伝導障害の重症度は心不全入院および心血管死と有意に関連していた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	674	氏名	川口 民郎
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、進行性に心臓伝導が障害され、心電図上経時的に PR 間隔や QRS 時間が延長することを特徴としている進行性心臓伝導障害の生命予後予測を図るために、滋賀医科大学医学部附属病院で 28 年間にわたりデジタル保存されている心電図データベース (114, 334 例) から経時的に PR 間隔や QRS 時間が延長している心臓伝導障害症例を抽出し (458 例)、その生命予後についてカルテベースで追跡調査し分析した。</p> <p>PR 間隔や QRS 時間の経時的延長と生命予後との関係を比較検討した結果、以下の点が明らかになった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 経時的な QRS 時間や PR 間隔の延長は心不全入院・心血管死のリスクと関連が認められた。 2) 経時的な QRS 時間延長と PR 間隔延長が共に認められる時には、より強く心不全入院のリスクと関連が認められた。 3) 経時的な QRS 時間や PR 間隔の延長は全死亡のリスクと有意な関連は認められなかった。 <p>多変量解析の結果、経時的な QRS 時間や PR 間隔の延長は心不全入院・心血管死の独立した危険因子であることが明らかになった。</p> <p>本研究は、心電図の解析を通じて進行性心臓伝導障害の予後予測に対して新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(総字数 529 字)			
(平成 25 年 1 月 28 日)			